

10/089039

JC PCT/PTO 25 MAR 2002

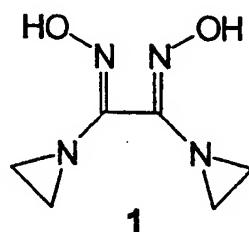
## 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate,

Verfahren zu deren Herstellung  
und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

5 Die vorliegende Erfindung betrifft 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate, Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel.

10 Im Stand der Technik ist bisher nur ein Bisaziridinoxim der Formel 1 bekannt (Andrianov, V.G., Eremeev, A.V., Zh. Org. Khim. (1991), 27, 112-16; Eremeev, A.V., Piskunova, I.P., Andrianov, V.G., Liepins, E., Khim, Geterotsikl. Soedin (1982), (4) 488-94; Musluoglu, E., Ahsen, V., J. Chem. Research (S) (1999), 142-143).

15

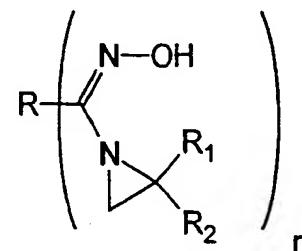


20 Von den biologischen Eigenschaften dieser Verbindung 1,1'-(1,2-bis-(Hydroximino)-1,2-ethandiyl]bis-aziridin (1) oder deren Verwendung als Arzneimittel ist bisher nichts berichtet worden.

25 Ferner sind aus der DE-OS 21 32 598 u.a. Mono-Aziridinoxime bekannt, welche als Herbicide verwendet werden. In der WO 97/16439 werden gleichfalls Aziridinoxime beschrieben, welche zur Behandlung von Erkrankungen verwendet werden, die mit der Funktion des Chaperon-Systems in Verbindung stehen. Keinesfalls sind jedoch Bis-, Tris- oder gar Tetra-Aziridinoxime beschrieben worden.

30

Aufgabe der vorliegenden Erfindung ist es, neue 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate der allgemeinen Formel I



5

sowie ein Verfahren zu deren Herstellung zur Verfügung zu stellen. Eine weitere Aufgabe ist es, Arzneimittel die eine Verbindung der allgemeinen Formel I enthalten, zur Verfügung zu stellen.

10

In der allgemeinen Formel I bedeutet R einen beliebigen organischen Rest, der in der Lage ist, zwei Aziridinoxim-Gruppierungen, kovalent zu binden,

15 R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> stehen unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CN, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub> oder -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> Gruppe stehen und n eine ganze Zahl 2 ist.

20 Bevorzugt ist, daß R ausgewählt ist aus einer Einfachbindung, linearen oder verzweigten und gesättigten oder ungesättigten Alkanen oder Heteroalkanen mit bis zu 6 C-Atomen und mit bis zu vier Heteroatomen, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkanen, welche gegebenenfalls mit kurzkettigen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Nitro-, Amino-, monosubstituierten Amino-, und/oder Halogen-Resten substituiert sind, heterocyclischen Verbindungen mit 3 bis 6 Ringatomen und bis zu vier Heteroatomen,

25 aromatischen Verbindungen mit bis zu 8 Ringatomen, welche gegebenenfalls mit Cyano-, Hydroxy-, kurzkettigen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Nitro-, Amino-, monosubstituierten

30

Amino-, Trihalogenalkyl- und/oder Halogen-Resten substituiert sind und  
Heteroarylen mit 3 bis 7 Ringatomen und bis zu vier Heteroatomen.

5

Besonders bevorzugt ist es dabei, daß der Grundkörper R ausgewählt ist aus Einfachbindung, Methyl, Ethan, Ethen, Ethin, Propan, Isopropan, Butan, Isobutan, sec-Butan, Pentan, Isopentan, Neopentan, Hexan, Azin, Cylopropan, Cyclobutan, Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Thiazol, Thiazolin, Thiazolidin, Isothiazol, Isothiazolin, Isothiazolidin, Benzothiazol, Furan, Dihydropuran, Tetrahydrofuran, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Oxazol, Oxazolin, Oxazolidin, Benzoazol, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Piperidin, Piperazin, Pyrimidin, Morpholin, Dihydropyran, Tetrahydropyran, Pyridazin, Benzol, Furoxan, Imidazol, Imidazolin, Imidazolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridin und dessen N-Oxid, Dihydropyridin, Pyrimidin, Pyrazin. Dabei ist klar, daß die jeweiligen Heteroatome an beliebigen Stellen im Ring positioniert sind.

Weiterhin bevorzugt ist es, daß R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig von einander Wasserstoffatome sind oder einen Rest -CONH<sub>2</sub> darstellen.

Ganz besonders bevorzugt sind

2,6-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (6),

1,4-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (7),

1,4-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-benzol (8),

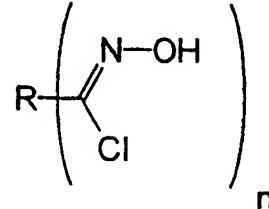
1,3-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (9),

1,3,5-Tris-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (10),

1,3-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-benzol (11),

2,6-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-pyridin (12),  
 3,5-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (13),  
 2,5-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (14),  
 5 2,4-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (15),  
 2,5,-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)furan (16),  
 3,4-Bis-[ (aziridinyl-1)-hydroxyiminomethyl]furoxan (17),  
 Bis-(2-methoxycarbonylaziridino)glyoxim (18),  
 Bis-(2-carbamoylaziridino)glyoxim (19),  
 10 2,2'-Azinobis(1-aziridino-1-hydroxyimino)propan (20) und  
 2,2'-Azinobis[1-(2-carbamoylaziridino)-1-hydroxyimino]propan (21).

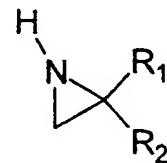
15 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist  
 ein Verfahren zur Herstellung von erfindungsgemäßen 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivaten, wobei man in an  
 sich bekannter Weise eine Halogenverbindung der allgemeinen Formel II



II

20

worin R und n die oben angegebene Bedeutung haben,  
 mit einem Aziridin-Derivat der allgemeinen Formel III

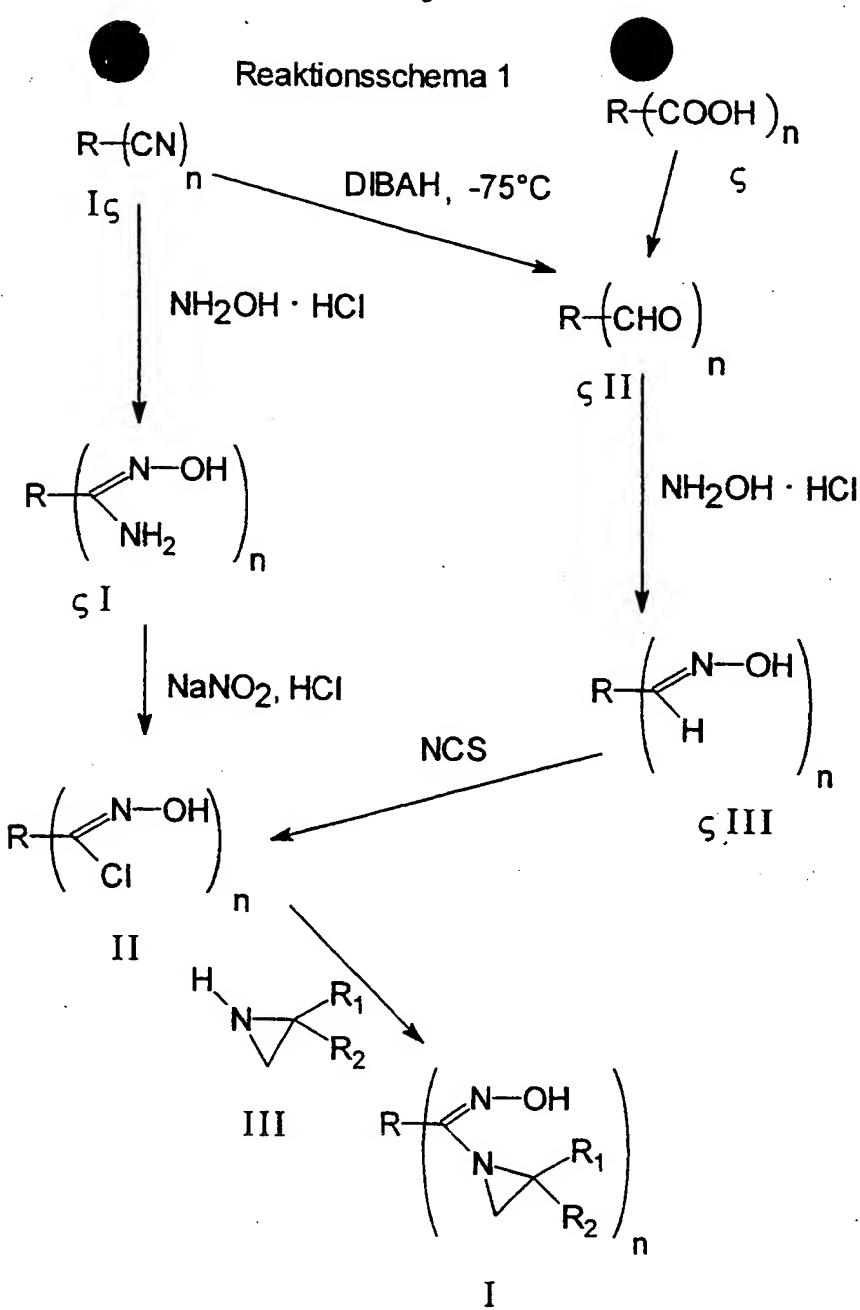


III

25

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die oben angegebene Bedeutung haben, umsetzt.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I lassen sich nach dem Formelschema 1 in an sich bekannter Weise herstellen. Zu diesem Zweck werden Nitrile der allgemeinen Formel IV durch Reaktion mit Hydroxylamin-Hydrochlorid in die Carboxamidoxime der allgemeinen Struktur VI überführt. Durch Diazotierung im salzauren Milieu werden die chlorierten Oxime der Struktur II erhalten, die anschließend durch Reaktion mit Aziridinen der Formel III in die erfindungsgemäßen Verbindungen der Formel I überführt werden können. Alternativ kann, wie im Formelschema 1 angegeben, die Synthese ausgehend von den Carbonsäuren V über in der Literatur beschriebene Standardverfahren durchgeführt werden. Das experimentelle Verfahren ist für die Sequenz IV → VI → II → I in den Beispielen angegeben.



Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß der allgemeinen Formel I.

Gegenstand der vorliegenden Erfindung sind auch Arzneimittel zur oralen, rektalen, subcutanen, intravenösen oder intramuskulären Applikation, die neben üblichen Träger- und Verdünnungsmitteln eine Verbindung der allgemeinen Formel I als Wirkstoff enthalten.

Geeignete Zubereitungsformen und deren Herstellung sind an sich bekannt und beispielsweise beschrieben in „Hagers Handbuch der pharmazeutischen Praxis“, Springer Verlag -  
5 Berlin - Heidelberg, 1991, Band 2, S. 622ff.

Die Arzneimittel der Erfindung werden mit den üblichen festen oder flüssigen Trägerstoffen oder Verdünnungsmitteln und den üblicherweise verwendeten pharmazeutisch-  
10 technischen Hilfsstoffen entsprechend der gewünschten Applikationsart mit einer geeigneten Dosierung in bekannter Weise hergestellt. Die bevorzugten Zubereitungen bestehen in einer Darreichungsform, die zur oralen Applikation geeignet ist. Solche Darreichungsformen sind beispielsweise  
15 Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Kapseln, Pillen, Pulver, Lösungen oder Suspensionen oder Depotformen.

Selbstverständlich kommen auch parenterale Zubereitungen wie Injektionslösungen in Betracht. Weiterhin seien als  
20 Zubereitungen beispielsweise auch Suppositorien genannt.

Entsprechende Tabletten können beispielsweise durch Mischungen des Wirkstoffs mit bekannten Hilfsstoffen, beispielsweise inerten Verdünnungsmitteln wie Dextrose, Zucker, Sorbit, Mannit, Polyvinylpyrrolidon, Sprengmitteln wie Maisstärke oder Alginsäure, Bindemitteln wie Stärke oder Gelantine, Gleitmitteln wie Magnesiumstearat oder Talk und/oder Mitteln zur Erzielung eines Depoteffektes wie Carboxylpolymethylen, Carboxylmethylcellulose, Celluloseacetatphthalat oder Polyvinylacetat, erhalten werden.  
25 Die Tabletten können auch aus mehreren Schichten bestehen.  
30

Entsprechend können Dragees durch Überziehen von analog den Tabletten herstellten Kernen mit üblicherweise in Drageeüberzügen verwendeten Mitteln, beispielsweise Poly-

vinylypyrrolidon oder Schellack, Gummiarabicum, Talk, Titaendioxid oder Zucker, hergestellt werden. Dabei kann auch die Drageehülle aus mehreren Schichten bestehen, wobei die oben bei den Tabletten erwähnten Hilfsstoffe verwendet werden können.

Lösungen oder Suspensionen mit dem erfindungsgemäßen Wirkstoff können zusätzlich geschmacksverbessernde Mittel wie Saccharin, Cyclamat oder Zucker sowie z. B. Aromastoffe wie Vanillin oder Orangenextrakt enthalten. Sie können außerdem Suspendierhilfsstoffe wie Natriumcarboxymethylcellulose oder Konservierungsstoffe wie p-Hydroxybenzoate enthalten. Wirkstoffe enthaltende Kapseln können beispielsweise hergestellt werden, indem man den Wirkstoff mit einem inerten Träger wie Milchzucker oder Sorbit mischt und in Gelatinekapseln einkapselt.

Geeignete Suppositorien lassen sich beispielsweise durch Vermischen mit dafür vorgesehenen Trägermitteln wie Neutralfetten oder Polyäthylenglykol bzw. deren Derivaten herstellen.

Selbstverständlich kommen auch transdermale therapeutische Systeme (TTS) in Betracht.

Die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I zeigen antitumorale Wirksamkeit. In der Tabelle 1 sind die antitumoralen Aktivitäten einiger erfindungsgemäßer Verbindungen im Monolayer-Zytoxitätstest an ausgewählten Zelllinien dargestellt. Überraschend ist dabei die geringe Empfindlichkeit von Fibroblasten und Endothelzellen bei der Anwendung der erfindungsgemäßen Verbindungen

Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist daher die Verwendung der 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß der allgemeinen Formel

I zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren oder von Krebserkrankungen.

5 Gegenstand ist aber auch die Verwendung der 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß der allgemeinen Formel I zur Behandlung von Tumoren oder von Krebserkrankungen.

10 Ein weiterer Gegenstand der vorliegenden Erfindung ist die Verwendung von 1,1'-(1,2-bis-(Hydroximino)-1,2-ethandiyl)bis-aziridin (1) zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren oder von Krebserkrankungen sowie die von 1,1'-(1,2-bis-(Hydroximino)-1,2-ethandiyl)bis-aziridin (1) zur Behandlung von Tumoren oder von Krebserkrankungen.

15

Tabelle 1:

Antitumorale Wirksamkeit ausgewählter erfindungsgemäßer Verbindungen

20

Substanz IC <sub>50</sub> [µg/ml]	<u>1</u>	<u>6</u>	<u>14</u>	<u>7</u>	<u>9</u>	<u>10</u>	<u>16</u>
<b>Organ/Zelllinie</b>							
Kolon HT29	0.486	0.117	0.200	0.258	0.329	0.670	0.481
Magen GXF 251L	0.781	0.020	0.717	0.542	1.506	3.964	1.661
Lunge LXFL 529	0.441	0.027	0.006	0.038	0.063	0.100	0.099
Brust 401NL	0.040	0.207	0.011	0.018	0.060	0.043	0.039
Niere 944LL	0.923	0.115	0.198	0.348	0.788	0.750	1.359
Uterus 1138L	0.173	0.014	0.034	0.038	0.066	0.111	0.073

25 Von der erfindungsgemäßen Verbindung 6 wurden an insgesamt 12 Zelllinien (Tabelle 3) die mittleren IC<sub>50</sub>-Werte im Vergleich zum Therapiestandard 5-Fluor-Uracil ermittelt

(5FU) (siehe Tabelle 2).

Aus diesen Werten geht eine deutliche Überlegenheit der erfindungsgemäßen Verbindung gegenüber dem Therapiestandard hervor.

5 Tabelle 2

Vergleich der antitumoralen Wirkung von (6) mit dem Therapiestandard 5-Fluoruracil (5FU)

Verbindung	IC <sub>50</sub> [µg/ml]
(6)	0,030
5FU	0,054

Tabelle 3

10 Verwendete Tumorzelllinien

Tumor	Zelllinie
Brust	MAXF 401NL
	MCF-7
Kolon	HT29
Magen	GXF251L
Lunge	LXFA 629L
	LXFE66L
	LXFL529
Melanom	MEXF 462NL
	MEXF 514L
Eierstock	OVCAR3
Niere	RXF 944L
Uterus	UXF 1138L

Die nachfolgende Beispiele erläutern die Erfindung.

Beispiele

15

Beispiel 1

Darstellung von 2,6-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyimino-methyl)pyridin (6)

20 Pyridin-2,6-dicarboxamidoxim

Zu einer Lösung von Hydroxylamin-Hydrochlorid (18,07 g; 26 mmol) und NaOH (10,40 g; 26 mmol) in H<sub>2</sub>O (90 ml) wird unter starkem Rühren eine Lösung von Pyridin-2,6-dicarbonitril (12,9 g; 10mmol) in Ethanol (60 ml) getropft. Eine exotherme Reaktion tritt ein, anschließend wird 1,5 h bei 40-50°C weitergerührt. Nach Abkühlen wird der Niederschlag abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Man erhält nach dem trockenen 16,5 g (85% d. Tr.) Produkt. M.p. 237-239°C. <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-d<sub>6</sub>): δ 6,20 (4H, s, NH<sub>2</sub>); 7,76 (3H, s, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N); 9,76 (2H, s, OH), -CHN (%) gef.: C 43,6; H 4,5; N 35,9-ber: C 43,1; H 4,6; N 35,9.

#### Pyridin-2,6-dihydroxamic-dichlorid

Zu einer gekühlten Lösung von Pyridin-2,6-dicarboxamidoim (1,95 g; 10 mmol) in verdünnter HCl (20 ml conc. HCl + 8 ml H<sub>2</sub>O) wird unter Rühren vorsichtig eine Lösung von NaNO<sub>2</sub> (1,78 g; 25 mmol) in H<sub>2</sub>O (5 ml) getropft. Nach 1,5 h bei 0-10°C wird die Lösung 12h bei Raumtemperatur weiter gerührt. Anschließend wird der Niederschlag abfiltriert und mit H<sub>2</sub>O gewaschen. Nach dem Trocknen erhält man 2,0 g (79% d. Tr.) Produkt. M.p. 168-170°C (Zers.), - <sup>1</sup>H-NMR (DMSO-D<sub>6</sub>): δ 8,00 (3H, s, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N); 12,7 (2H, s, OH). - CHN (%) gef. C 33,7; H 2,2; N 16,6 - ber.: C 33,3; H 2,2; N 16,7.

2,6-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (6)  
Zu einer auf 0°C gekühlten Lösung von Aziridin (0,65 g; 15 mmol) und N(C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>3</sub> (2,0 g; 20mmol) in Acetonitril (20 ml) wird unter Rühren tropfenweise eine Suspension von Pyridin-2,6-dihydroxamicdichlorid (1,26 g; 5 mmol) in CH<sub>3</sub>CN (20 ml) gegeben. Man röhrt 90 min. nach und filtert vom ausgefallenen Triethylamin-Hydrochlorid ab. Das Filtert wird im Vakuum eingeengt und mit Essigester versetzt. Man filtriert erneut und wäscht das Produkt mit CHCl<sub>3</sub> nach. Man erhält 0,76 g (60% d. Tr.) an Produkt. M.p. 194-196°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR: δ 2,31 (8H, s, CH<sub>2</sub>); 7,73 (3H,

s, C<sub>5</sub>H<sub>3</sub>N); 10,64 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 52,4; H 5,3; N 27,5 (C<sub>11</sub>H<sub>13</sub>N<sub>5</sub>O<sub>2</sub> × 0,25 H<sub>2</sub>O) - ber.: C 52,5; H 5,4; N 27,8.

5 In analoger Weise erhält man die folgenden Verbindungen:

Beispiel 2

1,4-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (7)  
M.p. 220-222°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR: δ 2,20 (8H, s, CH<sub>2</sub>); 7,00  
10 (4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 12,6 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 58,3; H 5,9; N 22,4 (C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) - ber.: C 58,5; H 5,7; N 22,7.

Beispiel 3

1,4-Di-(α-2-carbamoylaziridino-α-hydroxyiminomethyl)-  
15 benzol (8)  
M.p. 248-250°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR: δ 2,36 (4H, s, CH<sub>2</sub>); 2,82  
(2H, m, CH); 7,16 und 7,47 (jeweils 2H, s, s, NH<sub>2</sub>); 7,64  
(4H, s, C<sub>6</sub>H<sub>4</sub>); 10,6 (2H, s OH). CHN (%) gef.: C 50,3; H 4,9; N 24,9 (C<sub>14</sub>H<sub>16</sub>N<sub>6</sub>O<sub>4</sub>) - ber.: C 50,6; H 4,8; N 25,3.  
20

Beispiel 4

1,3-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (9)  
M.p. 179-181°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR: δ 2,17 (8H, s, CH<sub>2</sub>); 7,31  
25 (1H, t, C<sub>6</sub>H); 7,62 (2H, d, C<sub>6</sub>H<sub>2</sub>); 8,11 (1H, s, C<sub>6</sub>H); 11,3  
(2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 58,7; H 5,8; N 22,3  
(C<sub>12</sub>H<sub>14</sub>N<sub>4</sub>O<sub>2</sub>) - ber.: C 58,5; H 5,7; N 22,7.

Beispiel 5

1,3,5-Tris-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (10)  
30 M.p. >300°C (Zers.). <sup>1</sup>H-NMR: δ 2,16 (12H, s, CH<sub>2</sub>); 8,00  
(3H, s, C<sub>6</sub>H<sub>3</sub>); 11,4 (3H, s, OH). CHN (%) gef.: C 54,1; H 5,4; N 25,0 (C<sub>15</sub>H<sub>18</sub>N<sub>6</sub>O<sub>3</sub>) - ber.: C 54,5; H 5,5; N 25,4.

Beispiel 6

35 1,3-Di-(α-2-carbamoylaziridino-α-hydroxyiminomethyl)-  
benzol (11)

M.p. 209-211°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,38 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ); 3,02 (2H, m, CH); 7,16 und 7,42 (jeweils 2H, s, s,  $\text{NH}_2$ ); 7,42 (1H, t,  $\text{C}_6\text{H}$ ); 7,91 (1H, t,  $\text{C}_6\text{H}$ ); 10,6 (2H, m, OH). CHN (%) gef.: C 45,9; H 5,3; N 22,8 ( $\text{C}_{14}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_4 \times 2\text{H}_2\text{O}$ ) - ber.: C 45,6; H 5,5; N 22,8.

5 Beispiel 7

2,6-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-pyridin (12)

10 M.p. 206-208°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,38 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ); 2,96 (2H, m, CH); 7,11 und 7,40 (jeweils 2H, ss,  $\text{NH}_2$ ); 7,76 (3H, s,  $\text{C}_5\text{H}_3\text{N}$ ); 10,78 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 46,6; H 4,6; N 29,0 ( $\text{C}_{13}\text{H}_{15}\text{N}_7\text{O}_4$ ) - ber.: C 46,8; H 4,5; N 29,4.

15 Beispiel 8

3,5-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (13)

M.p. >300°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,27 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ); 8,29 (1H, t, 4-C<sub>5</sub>HN); 8,78 (2H, d, 2,6-C<sub>5</sub>H<sub>2</sub>N); 11,7 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 53,7; H 5,1; N 28,2 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ ) - ber.: C 53,4; H 5,3; N 28,3.

20 Beispiel 9

2,5-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (14)

25 M.p. 190-192°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,22 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ); 2,26 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ); 7,76 (1H, d, C<sub>5</sub>HN); 7,96 (1H, d, C<sub>5</sub>HN); 8,78 (1H, s, C<sub>5</sub>HN); 11,7 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 53,8; H 5,2; N 28,0 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ ) - ber.: C 53,4; H 5,3; N 28,3.

30 Beispiel 10

2,4-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin (15)

M.p. >300°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,20 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ); 7,53 (1H, dd, C<sub>5</sub>HN); 8,16 (1H, d, C<sub>5</sub>HN); 8,51 (1H, d, C<sub>5</sub>HN); 11,6 (1H, s, OH); 11,8 (1H, s, OH). CHN (%) gef.: C 53,4; H 5,5; N 28,0 ( $\text{C}_{11}\text{H}_{13}\text{N}_5\text{O}_2$ ) - ber.: C 53,4; H 5,3; N 28,3.

35 Beispiel 11

2,5,-Bis-(aziridino-1-hydroxyiminomethyl)furan (16)  
M.p. 182-184°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,22 (8H, s,  $\text{CH}_2$ ); 6,78  
(2H, s,  $\text{C}_4\text{H}_2\text{O}$ ); 10,5 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 47,3; H  
5,6; N 22,1 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{12}\text{N}_4\text{O}_4$ ) - ber.: C 47,2; H 5,6; N 22,0.

5

#### Beispiel 12

3,4-Bis-[ (aziridinyl-1)-hydroxyiminomethyl]furoxan (17)  
M.p. >300°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,18 (4H, s,  $\text{CH}_2$ ); 2,43  
(4H, s,  $\text{CH}_2$ ); 11,1 (1H, s, OH); 11,4 (1H, s, OH). CHN (%)  
10 gef.: C 38,2; H 4,2; N 32,9 ( $\text{C}_8\text{H}_{10}\text{N}_6\text{O}_4$ ) - ber.: C 37,8; H  
4,0; N 33,1.

10

#### Beispiel 13

Bis-(2-methoxycarbonylaziridino)glyoxim (18)  
15 M.p. 212-214°C.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,36 (4H, m,  $\text{CH}_2$ ); 2,96 (2H, m,  
 $\text{CH}$ ); 3,62 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 10,71 (2H, s, OH). CHN (%) gef.:  
C 42,3; H 5,0; N 19,3 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{14}\text{N}_4\text{O}_6$ ) - ber.: C 42,0; H 4,9; N  
19,6.

20

#### Beispiel 14

Bis-(2-carbamoylaziridino)glyoxim (19)  
M.p. >300°C.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  2,28 (1H, m,  $\text{CH}$ ); 2,40 (1H, m,  
 $\text{CH}$ ); 2,83 (1H, m,  $\text{CH}$ ); 7,09 und 7,24 (jeweils 1H, s, s,  
 $\text{NH}_2$ ); 10,65 (1H, s, OH). CHN (%) gef.: C 37,1; H 4,8; N  
25 32,1 ( $\text{C}_8\text{H}_{12}\text{N}_6\text{O}_4$ ) - ber.: C 37,5; H 4,7; N 32,8.

25

#### Beispiel 15

2,2'-Azinobis(1-aziridino-1-hydroxyimino)propan (20)  
M.p. 172-174°C.  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,91 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,20 (8H, s,  
 $\text{CH}_2$ ); 10,9 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 46,4; H 4,5; N  
32,2 ( $\text{C}_{10}\text{H}_{16}\text{N}_6\text{O}_2$  x 0,5  $\text{H}_2\text{O}$ ) - ber.: C 46,0; H 6,6; N 32,2.

30

#### Beispiel 16

2,2'-Azinobis[1-(2-carbamoylaziridino)-1-hydroxyimino]-  
35 propan (21)

M.p. 242-244°C (Zers.).  $^1\text{H-NMR}$ :  $\delta$  1,98 (6H, s,  $\text{CH}_3$ ); 2,53 (2H, s,  $\text{CH}_2$ ); 2,53 (2H, m,  $\text{CH}_2$ ); 2,89 (2H, m,  $\text{CH}$ ); 7,04 und 7,22 (jeweils 2H, ss,  $\text{NH}_2$ ); 11,02 (2H, s, OH). CHN (%) gef.: C 41,6; H 5,4; N 32,1 ( $\text{C}_{12}\text{H}_{18}\text{N}_8\text{O}_4 \times 0,5 \text{ H}_2\text{O}$ ) - ber.: C 41,5; H 5,5; N 32,3.

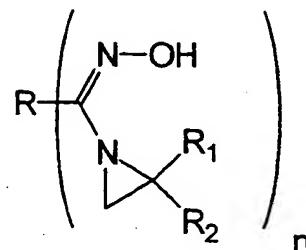
### Beispiel 19

Zur Untersuchung der antiproliferativen Eigenschaften der erfindungsgemäßen Verbindungen wurde ein modifizierter Propidium-Iodid-Assay (Dengler, W.A., Schulte, J., Berger, P.B., Mertelmann, R., Fiebig, H.H.: Anti-Cancer Drugs 6, 522-532, (1995)) wie nachfolgend beschrieben durchgeführt:

Tumorzellen aus in der exponentiellen Wachstumsphase befindlichen Zellkulturen, (RPMI Medium, 10% FCS) wurden geerntet, gezählt und in 96 well Microtiterplatten (140 $\mu\text{L}$  Zell Suspension, 1x10<sup>5</sup> oder 5x10<sup>4</sup> Zellen/mL) überführt. Nach einer Zeitspanne von 24 h, in der die Zellen ihr exponentielles Wachstum wieder aufnahmen, wurden jeweils 10 $\mu\text{L}$  der in Medium gelösten Testsubstanzen zugefügt (Jede Testkonzentration wurde dreifach bestimmt). Nach 3-6 Tagen Inkubationszeit (in Abhängigkeit von der Verdoppelungsrate der Zellen) wurde das Kulturmedium gegen 200  $\mu\text{L}$  eines frischen Mediums, welches Propidium- Iodid (25 $\mu\text{g}/\text{mL}$ ) enthielt, ausgetauscht. Die Mikrotiterplatten wurden dann 24 Stunden bei -18°C gelagert, um einen kompletten Zelltod zu erreichen. Nach dem Auftauen der Platten wurde die Fluoreszenz mittels eines Millipore Cytoflour 2350 (Anregung 530 nm, Emission 620 nm) gemessen. Die IC<sub>50</sub>-Werte der Testverbindungen wurden gemäß der publizierten Formel berechnet. Konnte eine IC<sub>50</sub> nicht innerhalb der untersuchten Dosis Einheiten bestimmt werden, wurde die jeweils niedrigste bzw. höchste untersuchte Konzentration für die Kalkulation benutzt.

## Patentansprüche

1. 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate der allgemeinen Formel I  
5



worin

10

R einen beliebigen organischen Rest bedeutet, der in der Lage ist, zwei Aziridinoxim-Gruppierungen kovalent zu binden,

15

R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CN, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub> oder -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> Gruppe stehen,

n die ganze Zahl 2 ist.

20

25

2. 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß R ein beliebiger organischer Rest ist, der ausgewählt ist aus

30

einer Einfachbindung, linearen oder verzweigten und gesättigten oder ungesättigten Alkanen oder Heteroalkanen mit bis zu 6 C-Atomen und mit bis zu vier Heteroatomen, C<sub>3</sub>-C<sub>8</sub>-Cycloalkanen, welche gegebenenfalls mit kurzkettigen C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Nitro-,

Amino-, monosubstituierten Amino-, und/oder Halogen-Resten substituiert sind,

5 heterocyclischen Verbindungen mit 3 bis 6 Ringatomen und bis zu vier Heteroatomen,

10 aromatischen Verbindungen mit bis zu 8 Ringatomen, welche gegebenenfalls mit Cyano-, Hydroxy-, kurzketige C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkyl-, C<sub>1</sub>-C<sub>6</sub>-Alkoxy-, Nitro-, Amino-, monosubstituierten Amino-, Trihalogenalkyl- und/oder Halogen-Resten substituiert sind und

15 Heteroarylen mit 3 bis 7 Ringatomen und bis zu vier Heteroatomen.

15

3. 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß Anspruch 2, dadurch gekennzeichnet, daß der Grundkörper R ausgewählt ist aus Einfachbindung, Methyl, Ethan, Ethen, Ethin, Propan, Isopropan, Butan, Isobutan, sec-Butan, Pentan, Isopentan, Neopentan, Hexan, Azin, Cyclopropan, Cyclobutan, Cyclopantan, Cyclohexan, Cycloheptan, Cyclooctan, Pyrrol, Pyrrolin, Pyrrolidin, Imidazol, Imidazolin, Pyrazolidin, Thiazol, Thiazolin, Thiazolidin, Isothiazol, Isothiazolin, Isothiazolidin, Benzothiazol, Furan, Dihydropuran, Tetrahydrofuran, Benzofuran, Thiophen, Benzothiophen, Oxa-  
20 zol, Oxazolin, Oxazolidin, Benzoxazol, Isoxazol, Isoxazolin, Isoxazolidin, Piperidin, Piperazin, Pyrimidin, Morpholin, Dihydopyran, Tetrahydopyran, Pyridazin, Benzol, Furoxan, Imidazol, Imidazolin, Imida-  
25 zolidin, Pyrazol, Pyrazolin, Pyrazolidin, Pyridin und dessen N-Oxid, Dihydropyridin, Pyrimidin, Pyrazin.  
30  
35

4. 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß einem der voranstehenden Ansprüche, dadurch gekennzeichnet,

daß R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig von einander Wasserstoffatome sind oder einen Rest -CONH<sub>2</sub> darstellen.

5. 5. 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß Anspruch 1, nämlich

2,6-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin  
(6),

1,4-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (7),  
1,4-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-  
benzol (8),

1,3-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol (9)  
1,3,5-Tris-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)benzol  
(10),

1,3-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-  
benzol (11),

2,6-Di-( $\alpha$ -2-carbamoylaziridino- $\alpha$ -hydroxyiminomethyl)-  
pyridin (12),

3,5-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin  
(13),

2,5-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin  
(14),

2,4-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)pyridin  
(15),

2,5,-Bis-(1-aziridino-1-hydroxyiminomethyl)furan  
(16),

3,4-Bis-[(aziridinyl-1)-hydroxyiminomethyl]furoxan  
(17),

Bis-(2-methoxycarbonylaziridino)glyoxim (18),

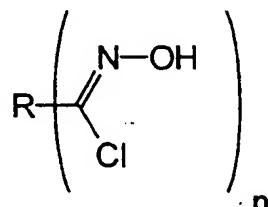
Bis-(2-carbamoylaziridino)glyoxim (19),

30 2,2'-Azinobis(1-aziridino-1-hydroxyimino)propan (20)  
und

2,2'-Azinobis[1-(2-carbamoylaziridino)-1-hydroxy-  
imino]propan (21)

35 6. Verfahren zur Herstellung von 1-Aziridino-1-  
hydroxyiminomethyl-Derivaten gemäß Anspruch 1, wobei

man in an sich bekannter Weise eine Halogenverbindung der allgemeinen Formel II

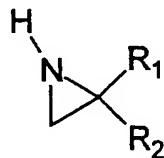


II

5

worin R und n die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben,

mit einem Aziridin-Derivat der allgemeinen Formel III



III

10

worin R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> die in Anspruch 1 angegebene Bedeutung haben, umsetzt

15 7. Arzneimittel, gekennzeichnet durch einen Gehalt an einer Verbindung gemäß einem der Ansprüche 1 bis 6.

8. Verwendung der 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß Anspruch 1 zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren oder von Krebskrankungen.

20 9. Verwendung der 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate gemäß Anspruch 1 zur Behandlung von Tumoren oder von Krebskrankungen.

25

10. Verwendung von 1,1'-[1,2-bis-(Hydroximino)-]-1,2-ethandiyl]bis-aziridin zur Herstellung von Arzneimitteln zur Behandlung von Tumoren oder von Krebserkrankungen.

5

11. Verwendung von 1,1'-[1,2-bis-(Hydroximino)-]-1,2-ethandiyl]bis-aziridin zur Behandlung von Tumoren oder von Krebserkrankungen.

**Zusammenfassung:** Beschrieben sind neue 1-Aziridino-1-hydroxyiminomethyl-Derivate der allgemeinen Formel (I), worin R einen beliebigen organischen Rest bedeutet, der in der Lage ist, zwei Aziridinoxim-Gruppierungen kovalent zu binden, R<sub>1</sub> und R<sub>2</sub> unabhängig voneinander für ein Wasserstoffatom oder eine -CH<sub>3</sub>, -C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CN, -COOH, -COOCH<sub>3</sub>, -COOC<sub>2</sub>H<sub>5</sub>, -CONH<sub>2</sub> oder -C<sub>6</sub>H<sub>5</sub> Gruppe stehen, n für eine ganze Zahl 2 steht, sowie ein Verfahren zu deren Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel. Die Verbindungen der allgemeinen Formel (I) zeigen antitumorale Wirkung.